



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/09611 (43) Date de publication internationale: 12 mars 1998 (12.03.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01563</p> <p>(22) Date de dépôt international: 5 septembre 1997 (05.09.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/10954 9 septembre 1996 (09.09.96) FR 08/835,516 8 avril 1997 (08.04.97) US</p> <p>(71) Déposant: SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES - SEPPIC (FR/FR); 75, quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: STOLTZ, Corinne; 89, rue du Pensionnat, F-69003 Lyon (FR). MICHEL, Nelly; 6, résidence Le Parc, F-94700 Maisons Alfort (FR).</p> <p>(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: JP, KR, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	

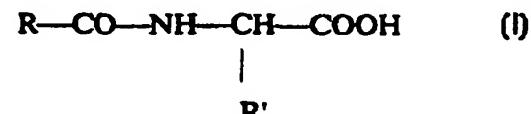
BEST AVAILABLE COPY

(54) Title: COSMETIC USE OF COMPOUNDS WITH LIPOAMINOACID STRUCTURE AND COSMETIC COMPOSITIONS WITH SOOTHING ACTIVITY INCORPORATING SOME OF THESE COMPOUNDS

(54) Titre: UTILISATION COSMETIQUE DE COMPOSES A STRUCTURE LIPOAMINOACIDE ET COMPOSITIONS COSMETIQUES A ACTIVITE APAISANTE INCORPORANT CERTAINS DE CES COMPOSES

(57) Abstract

The invention concerns the cosmetic use as soothing agent of an aminoacid N-acylated compound of general formula: (I) in which: R-CO represents one linear or branched alkyl radical having 12 carbon atoms, preferably one lauryl radical; R' represents the characterising chain of said aminoacid; of a salt of this compound or of a mixture of such compounds, or of their salts. The invention also concerns novel cosmetic compositions with soothing activity incorporating some of said compounds in particular associated with one mineral element or with known soothing compounds.



(57) Abrégé

La présente invention a pour objet l'utilisation cosmétique comme agent apaisant d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale (I) dans laquelle: R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle; R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé; d'un sel de ce composé ou d'un mélange de tels composés, ou de leurs sels. Elle concerne également de nouvelles compositions cosmétiques à activité apaisante incorporant certains des composés précités notamment en association avec un élément minéral ou avec des composés apaisants connus.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

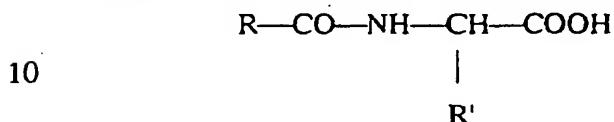
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION COSMETIQUE DE COMPOSES A STRUCTURE LIPOAMINOACIDE ET COMPOSITIONS COSMETIQUES A ACTIVITE APAISANTE INCORPORANT CERTAINS DE CES COMPOSES

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation cosmétique
5 de composés à structure lipoaminoacide, ainsi que des compositions cosmétiques à activité apaisante incorporant certains de ces composés.

Les composés à structure lipoaminoacide sont des dérivés N-acylés d'acide aminé répondant à la formule générale suivante :



10 R représente généralement la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, présentant de 3 à 30 atomes de carbone ; et
15 R' représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé.

L'expression "chaîne caractérisante" utilisée dans le cadre de la présente demande désigne la chaîne principale non fonctionnelle de l'acide gras ou de l'acide aminé considéré.

20 Ainsi, pour un acide gras répondant à la formule générale R-COOH, la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par R, tandis que pour un acide aminé représenté par la formule générale H₂N-CHR'-COOH, la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par R'.

25 Les dérivés N-acylés d'acide aminé se présentent le plus souvent sous forme de mélanges obtenus par acylation d'un mélange d'acides aminés purs ou issus de l'hydrolyse complète de protéines.

Ces protéines peuvent être d'origine animale, comme par exemple le collagène, l'élastine, la kératine ou la caséine, ou bien encore d'origine végétale, comme en particulier les céréales, ou les oléagineux.

30 Ces composés à structure lipoaminoacide sont, en raison de leur structure amphiphile, des vecteurs biologiques particulièrement intéressants en tant que régulateurs de la physiologie cutanée et s'avèrent appropriés à de multiples applications, notamment en cosmétique.

Les propriétés de ces composés découlent généralement de la nature des chaînes grasses et des acides aminés les constituant.

Les chaînes caractérisantes de l'acide palmitique (C16) sont généralement connues dans le domaine cosmétique pour leurs propriétés adoucissantes et émollientes.

En plus de ces propriétés connues et en raison du caractère lipophile de ces chaînes (proche de la nature de la peau) certains composés à structure lipoaminoacide synthétisés à partir de chaînes palmitiques présentent une activité apaisante.

Ainsi, le produit connu sous la dénomination commerciale Lipacide® PVB (palmitoyl wheat aminoacids selon désignation INCI) a une activité apaisante relativement élevée.

Un produit apaisant est susceptible d'agir par divers mécanismes, en particulier en stimulant les défenses naturelles de la peau, en stimulant le métabolisme cellulaire ou en restructurant la barrière cutanée.

Les chaînes caractérisantes de l'acide laurique (C12) sont, quant à elles, connues en cosmétique pour leurs propriétés tensioactives qui, a priori, ne sont pas compatibles avec des propriétés apaisantes.

Ainsi, le lauroylglutamate de sodium et le cocoylglutamate de sodium ont été décrits comme agents doux de nettoyage de la peau et des muqueuses.

On sait que ces produits sont non irritants vis-à-vis de la peau.

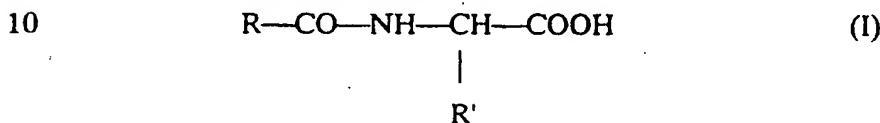
Cependant, aucun document connu du Demandeur ne laisse supposer que de tels produits présenteraient une activité apaisante susceptible de s'exercer de manière curative.

Par activité apaisante, on entend désigner dans le cadre de la présente demande toute propriété d'un produit qui, appliqué par voie topique, permet d'aider la peau à lutter curativement contre un stress occasionné par une agression extérieure de nature chimique (utilisation de produits cosmétiques contenant des matières premières spécifiques diverses, effet délipidant dû à l'utilisation de solutions tensioactives, etc...), de nature solaire (irritation par exposition aux rayons ultraviolets, coups de soleil, etc...), ou bien encore de nature mécanique (irritation par rasage, épilation, etc...).

En particulier, on entendra par activité apaisante, toute activité s'exerçant vis-à-vis des enzymes intervenant lors d'une inflammation et notamment vis-à-vis de l'élastase.

Il a été découvert de façon tout à fait inattendue, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que des composés à structure lipoaminoacide comportant une chaîne grasse ayant 12 atomes de carbone, de préférence constituée par un radical lauroyle, présentent une efficacité apaisante extrêmement intéressante, et supérieure à celle de composés à structure lipoaminoacide dont la chaîne grasse est une chaîne palmitique.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente demande vise à couvrir l'utilisation cosmétique comme agent apaisant, d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale :



dans laquelle :

15 R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ;

d'un sel d'un tel composé ou d'un mélange de tels composés, ou de leurs sels.

20 Un composé qui à l'état pur s'avère particulièrement utile dans le cadre de l'utilisation conforme à l'invention est le lauroyle glutamate, c'est-à-dire le composé de formule (I) précitée, dans laquelle R-CO représente un radical lauroyle et R' représente la chaîne caractérisante de l'acide glutamique.

25 On utilisera cependant également des mélanges de composés N-acylés d'acide aminé et plus particulièrement les produits de la réaction d'acylation par l'acide laurique ou l'un de ses dérivés acylants, d'un mélange d'acides aminés purs ou issus de l'hydrolyse complète de protéines.

30 Les sels des composés conforme à l'invention sont de préférence les sels de métaux alcalins, en particulier les sels de sodium et de potassium. D'une façon générale, on entend désigner par "sel" toute forme salifiée des composés de formule (I) avec un agent neutralisant permettant de régler le pH entre 3 et 8, de préférence à environ 5, c'est-à-dire un pH voisin de celui de la peau.

Parmi les agents neutralisants susceptibles d'être utilisés à cet effet, on peut citer par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

Par l'expression "dérivés acylants de l'acide laurique" on entend désigner ici tout dérivé de l'acide laurique susceptible de conduire par une réaction d'acylation avec un acide aminé ou un mélange d'acides aminés aux composés de formule (I) précitée.

5 De tels dérivés sont par exemple l'anhydride symétrique de l'acide laurique ou de préférence le chlorure de l'acide laurique.

L'acide laurique utilisé dans ce cadre peut être sous une forme pure ou bien encore provenir d'une source naturelle constituée d'un mélange d'acides gras, dans lequel l'acide laurique est un composant majoritaire.

10 Par composant majoritaire, on entend un composant représentant au moins 50 % en poids du mélange. Une telle source naturelle peut être par exemple une coupe cocoyle, ou palmistoyle (provenant d'huile de palmiste).

Avantageusement, l'agent acylant précité sera constitué par le chlorure de l'acide laurique.

15 De nombreux acides aminés sont susceptibles d'être utilisés dans le cadre de la présente invention.

A titre d'exemple, on peut citer la glycine, la sérine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, la valine, la thréonine, l'arginine, la lysine, la proline, la leucine, la phénylalanine, l'isoleucine, l'histidine, la tyrosine, le tryptophane, 20 l'asparagine, l'hydroxyproline, l'hydroxylysine et l'ornithine.

Des mélanges d'acides aminés particulièrement utiles dans le cadre de la présente invention comprennent les mélanges de l'acide glutamique, de la glycine, de l'alanine et de l'acide aspartique.

25 Un autre mélange particulièrement approprié est un mélange d'alanine et de glycine.

Comme autres mélanges d'acides aminés susceptibles d'être utilisés, on peut citer les mélanges permettant de reconstituer des protéines telles que les protéines de soja, tournesol, lupin, blé, maïs, pomme de terre, collagène, soie, kératine, etc...

30 La réaction d'acylation permettant d'obtenir les composés de formule (I) précitée peut être réalisée par voie chimique en milieu alcalin (pH de 8 à 10) selon la réaction de Schotten Bauman ou par voie enzymatique et l'homme de métier pourra se reporter notamment à la référence Surfactant Science Series,

volume 7, Anionic Surfactants, partie II, chapitre 16, pages 581 à 617 (Marcel Dekker - 1976).

Les composés ainsi obtenus peuvent être éventuellement purifiés par acidification (pH de 0,5 à 3) et extraction dans un solvant (alcool isopropylique, 5 toluène, etc...) ou par précipitation dans de l'eau glacée et décantation.

Les acides aminés utilisés en mélange peuvent être purs ou issus de l'hydrolyse complète de protéines.

Cette hydrolyse peut être réalisée par exemple par chauffage à des températures comprises entre 60 et 130°C d'une protéine placée dans un milieu 10 acide ou alcalin.

Cette hydrolyse peut également être réalisée par voie enzymatique avec une protéase, couplée éventuellement à une post hydrolyse alcaline ou acide.

D'une façon générale, un mode de réalisation actuellement préféré pour la préparation des composés lipoaminoacides de formule (I) comprend les étapes 15 suivantes :

- Acylation en milieu alcalin (pH 8 à 10) d'un excès de mélange d'acides aminés (mélange extemporané ou obtenu par hydrolyse complète d'une protéine) par un acide gras (sous forme chlorure ou anhydride).

Le rapport acides aminés/chlorure d'acide est de préférence de 1,05 20 à 1,30 équivalents.

La température d'acylation optimale se situe vers 80°C mais varie d'un acide aminé à l'autre entre 60 et 110°C.

La durée d'acylation dépend de l'équipement utilisé (taille, agitation) ; elle est de 2 heures environ pour une masse acylée de 500 kg et de 25 5 heures environ pour une masse acylée de 5 000 kg.

- Cassage de l'acylat alcalin par acidification pour décanter les impuretés solubles dans l'eau et relarguer l'acylat organique acide (pH optimal de 0,5 à 3 selon les acides aminés).

- Purification par lavage à l'eau ou avec addition d'électrolytes ou de 30 co-solvant pour favoriser la décantation.

Les propriétés apaisantes des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) ont été mises en évidence en étudiant l'activité anti-élastase *in vitro* de ces composés.

Cette méthode a été utilisée, dans la mesure où elle constitue la méthode la plus pertinente et la moins coûteuse parmi les méthodes anti-enzymes connues à cet effet.

Les résultats obtenus ont été vérifiés *in-vivo* sur l'homme par un test 5 d'inflammation sous ultra-violets.

Il a été constaté que l'activité apaisante des composés de formule (I) se manifeste à des concentrations faibles, compatibles avec celles qui peuvent être utilisées dans une formulation cosmétique à usage topique.

Ainsi, ces composés peuvent être utilisés pour la fabrication d'une 10 composition cosmétique topique à activité apaisante, à une concentration en poids comprise entre 0,1 et 5 %, exprimée par rapport au poids total de la composition.

Une telle composition cosmétique se présentera habituellement sous forme de solution aqueuse, d'émulsion simple ou multiple.

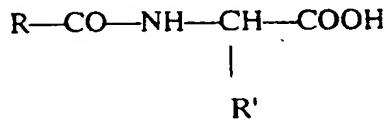
De telles compositions peuvent être par exemple des émulsions huile- 15 dans-eau ou eau-dans-huile, telles que des crèmes, laits, lotions, lingettes, démaquillants pour le visage ou les yeux, etc...

De telles compositions peuvent être encore des produits déodorants ou des produits moussants tels qu'en particulier des shampoings, gels douche, démaquillants, savons liquides, etc...

20 Avantageusement, les composés à structure lipoaminoacide de formule (I) seront utilisés en association avec des éléments minéraux, notamment des sels minéraux, et en particulier le potassium et le magnésium.

Il a en effet été observé que de tels minéraux potentialisent l'activité apaisante des composés à structure lipoaminoacide de formule (I).

25 Ainsi, selon un second aspect, la présente demande vise à couvrir une composition notamment cosmétique à activité apaisante, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale :



dans laquelle :

R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ;

d'un sel d'un tel composé, ou d'un mélange de tels composés, ou de leurs sels, en association avec une quantité efficace d'au moins un élément minéral, de préférence choisi parmi le potassium et le magnésium.

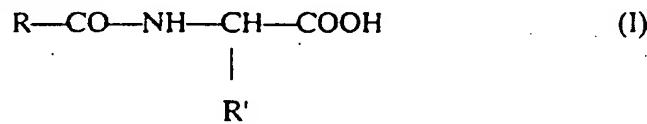
5 L'expression "élément minéral" utilisée dans le cadre de la présente invention désigne des macro-éléments ou des micro-éléments, de préférence sous forme de sels à anion organique ou minéral (aspartates, gluconates, glycérophosphates, bidolates, sulfonates, etc...).

10 De nombreux minéraux peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention et on citera en particulier le potassium, le magnésium, le manganèse.

Avantageusement, le rapport pondéral entre les composés à structure lipoaminoacide et les éléments minéraux dans ces compositions sera compris entre 1:50 et 1:2,5.

15 Il a par ailleurs été observé que les composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention potentialisent l'activité apaisante de composés connus en tant qu'apaisants dans l'état de la technique, comme en particulier le dipotassium glycyrrhizinate, ou l'alpha bisabolol.

20 Ainsi, selon un troisième aspect, la présente demande vise à couvrir une composition notamment cosmétique à activité apaisante, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale :



25

dans laquelle :

R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

30 R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ; d'un sel d'un tel composé, ou d'un mélange de tels composés, ou de leurs sels, en association avec une quantité efficace de dipotassium glycyrrhizinate ou d'alpha bisabolol.

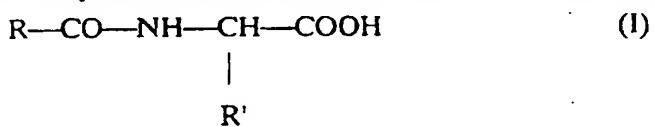
Avantageusement, le rapport pondéral entre les composés à structure lipoaminoacide et le dipotassium glycyrrhizinate ou l'alpha bisabolol dans ses compositions sera compris entre 4:1 et 1:4.

Il a enfin été démontré par une étude *in vivo* que les composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention présentent une activité apaisante particulièrement remarquable vis-à-vis de personnes à peau sensible et réactive.

Ainsi, ces composés permettent de réduire les sensations neuro-sensitives intimement liées à l'état des peaux sensibles.

En particulier, ces produits permettent de diminuer l'intensité des picotements induits par l'application d'alpha-hydroxyacides (AHA) hydrophiles ou lipophiles, tels qu'en particulier l'acide lactique ou l'octanoyl salicylate ou d'autres actifs cosmétiques comme la vitamine A acide.

Ainsi, selon un quatrième aspect, la présente demande vise à couvrir une composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale:



dans laquelle :

R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ;

d'un sel d'un tel composé, ou d'un mélange de tels composés, ou de leurs sels, en association avec un principe actif cosmétique susceptible d'induire des réactions neuro-sensitives sur la peau.

De tels principes actifs cosmétiques susceptibles d'induire des réactions neuro-sensitives sur la peau sont en particulier la vitamine A acide et les alpha-hydroxyacides parmi lesquels on citera l'acide lactique, l'acide glycolique, l'acide salicylique, l'octanoyl salicylique.

Avantageusement, le rapport pondéral entre les composés à structure lipoaminoacide et le principe actif cosmétique susceptible d'induire des réactions neuro-sensitives sur la peau, dans ces compositions sera compris entre 99/1 et 10/90.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture des exemples suivants donnés uniquement à titre non limitatif.

Dans ces exemples, et sauf indication contraire, les pourcentages sont exprimés en poids.

5 Exemple 1 : Préparation d'une composition à base de composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention.

A un mélange constitué de 27,4 kg d'acide L-aspartique, 35,3 kg d'acide L-glutamique, 7,9 kg de L-alanine, 7,9 kg de glycine et 112,5 kg d'eau sont ajoutés 96 kg de lessive de potasse (50 %) afin d'obtenir un pH d'environ 10.

10 Un co-solvant facilitant l'acylation ultérieure peut être également ajouté à ce mélange.

On porte la température du mélange ainsi obtenu à 80° C, puis on coule simultanément sous agitation 110 kg de chlorure de lauroyle. La réaction dure 2 heures.

15 La "masse acylée" de 465 kg ainsi obtenue comprend un mélange d'acides aminés lauroylés, des acides aminés libres et d'acide laurique, ces composés étant sous forme de sel de potassium.

20 Le mélange de composés à structure lipoaminoacide peut être extrait de cette masse acylée en milieu très acide (pH d'environ 1) et à chaud (90° C) par exemple par la mise en oeuvre du protocole suivant :

– ajustement du pH à une valeur de 1 par ajout d'une quantité appropriée (environ 125 kg) d'acide chlorhydrique à 30 %, à une température d'environ 80° C ;

25 – agitation du mélange ainsi obtenu 30 minutes à 90° C (température due à l'exothermie) ;

– décantation durant 30 minutes (les composés à structure lipoaminoacide restant dans la phase organique) ;

– soutirage des eaux acides que l'on rejette après neutralisation pour éliminer ainsi les acides aminés libres non acylés, le sel formé et le co-solvant ;

30 – lavage de la phase organique surnageante par de l'eau saline (10 % NaCl) ;

– soutirage de la phase aqueuse ;

– obtention d'une phase organique contenant plus de 70 % en poids du mélange suivant de composés à structure lipoaminoacide de formule (I) :

.	Acide lauroyl glutamique	27 %
.	Acide lauroyl aspartique	30 %
.	Acide lauroyl lysine	6 %
.	Acide lauroyl alanine	8 %

5 ainsi que des résidus de réaction, notamment :

.	Acide laurique	15 %
.	Eau	10 %
.	Chlorure de sodium	1 %
.	Co-solvant (propylène glycol)	3 %

10

Exemple 2 : Exemple de formulation incorporant un mélange de composés à structure lipoaminoacide de formule (I).

A 155 kg de la phase organique obtenue à l'exemple 1, sont ajoutés sous agitation les composés suivants :

- 15 - Propylène glycol : 100 kg ;
 - Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhanc ou trométhamine) :
 quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0 ;
 - Sepicide® HB : 2 kg ;
 - Eau : 200 kg.

20 Le mélange ainsi obtenu est filtré sur un filtre membranc (environ 3 µ).

On obtient ainsi une formulation liquide, stable, inodore et hydrosoluble dont le pH est d'environ 5,7.

Exemple 3 : Exemple de formulation associant un mélange de composés à structure lipoaminoacide de formule (I) et des éléments minéraux

A 150 kg de la phase organique obtenue selon l'exemple 1, sont ajoutés sous agitation les composés suivants :

- 25 - Propylène glycol : 100 kg ;
 - Tris : quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0 ;
 - Aspartate mixte de potassium et de magnésium : 5 kg ;
 - Sepicide® HB : 2 kg ;
 - Eau : 200 kg.

Le mélange ainsi obtenu est filtré sur un filtre poche (environ 3 µ).

On obtient ainsi une formulation liquide, stable, inodore et hydrosoluble dont le pH est d'environ 5,7.

5 Exemple 4 : Mise en évidence de l'activité apaisante des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention

L'activité apaisante des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) a été évaluée en utilisant le test anti-élastase in-vitro.

a) Principe du test :

10 On sait que l'élastase leucocytaire humaine (ELH) intervient dans un grand nombre de pathologies inflammatoires. Cette enzyme est en particulier capable de dégrader de nombreuses macromolécules telles que l'élastine fibreuse, certains types de collagène, les protéoglycans, les glycoprotéines.

Pour cette raison, l'élastase leucocytaire humaine constitue l'un des maillons de la chaîne des réactions accompagnant un phénomène d'inflammation.

15 Le blocage de cette enzyme par un effet anti-élastase permet donc d'empêcher la dégradation des molécules précitées et donc d'inhiber le processus de l'inflammation.

20 Les propriétés anti-élastasiques d'un produit donné peuvent être mises en évidence par un test in vitro, réalisé avec un spectrophotomètre, en utilisant une substance support susceptible de se dégrader en se colorant, au contact de l'élastase leucocytaire humaine.

25 Une telle substance peut être par exemple la N-méthoxysuccinyl-alanine-proline-valine-para-nitroanilide, substance normalement incolore qui libère, par hydrolyse par l'élastase leucocytaire humaine, un produit coloré, la para-nitroalanine, dont la cinétique d'apparition peut être suivie par spectrophotométric à 410 nm.

30 La réaction est réalisée dans un spectrophotomètre thermostaté à 25°C, disposant d'un passeur d'échantillons. Toutes les cinétiques sont réalisées au minimum trois fois, la moyenne et l'écart-type étant alors calculés pour les trois valeurs obtenues.

La présence d'une molécule à activité anti-élastasique se traduit par une limitation de l'apparition du produit coloré et l'effet anti-élastasique peut être alors calculé par rapport à une courbe témoin obtenue en l'absence de ladite molécule.

Il existe ainsi une corrélation entre le pourcentage d'inhibition de l'apparition du produit coloré par le composé testé et le pourcentage d'inhibition de l'élastase leucocytaire humaine.

Le pourcentage d'inhibition ainsi calculé est également représentatif de 5 l'activité apaisante du composé testé.

b) Résultats obtenus

L'activité apaisante des produits des exemples 2 et 3 a été évaluée par le test décrit précédemment et les résultats obtenus ont été reportés au Tableau (I).

On a également indiqué dans ce tableau les valeurs du pourcentage 10 d'inhibition induit par les constituants des composés à structure lipoaminoacide testés.

Produit testé	% matière active	% inhibition
Acide aspartique	0,625 %	0 %
Acide glutamique	0,625 %	0 %
Alanine	0,625 %	0 %
Glycine	0,625 %	0 %
Acide laurique (C12)	0,625 % 0,02 %	17 % 0 %
Produit de l'exemple 2	0,02 %	66 %
Aspartate mixte(K, Mg)	0,025 %	0 %
Produit de l'exemple 3	0,02 %	77 %

Tableau I

15 Ces résultats montrent le niveau élevé d'activité anti-élastasique des composés à structure lipoaminoacide de formule (I).

Ces résultats montrent également l'effet de potentiation de cette activité anti-élastasique exercée par les éléments minéraux, puisque l'utilisation 20 d'aspartate mixte de potassium et de magnésium en une quantité d'environ 1 % en poids conduit à un gain relatif d'activité d'environ 16 % (voir exemple 3 par comparaison à l'exemple 2).

Les acides aminés ainsi que l'aspartate mixte de potassium et de magnésium testés seuls ne présentent pas d'efficacité anti-élastasique, même à forte concentration.

La chaîne laurique présente une efficacité limitée à forte concentration et une absence d'efficacité à faible concentration.

Comparaison de l'efficacité anti-élastasique des composés à structure

5 lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention à celle d'autres composés à structure lipoaminoacide dont la chaîne grasse est une chaîne palmitique :

On a comparé l'efficacité anti-élastasique des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention à celle d'autres composés à structure lipoaminoacide dont la chaîne grasse est constituée par l'acide palmitique.

10 Les composés à structure lipoaminoacide de comparaison ont été obtenus selon des protocoles expérimentaux analogues à ceux décrits aux exemples 1 à 3.

Les résultats obtenus ont été résumés au tableau II

Produit testé	% matière active	% inhibition
DHPH*(C16)	0,02 %	7 %
PAOC** (C16)	0,02 %	20 %
PVB*** (C16)	0,02 %	27 %
PCO****(C16)	0,02 %	30 %

15 Tableau II

*DPHP : Dipalmitoylhydroxyproline, composé à structure lipoamino-acide obtenu par acylation par l'acide palmitique de l'hydroxy-4-proline

**PAOC : Mélange de composés à structure lipoaminoacide obtenu par acylation par l'acide palmitique d'un mélange d'acides aminés composé d'acide aspartique, d'acide glutamique, d'alanine et de glycine, dans les proportions suivantes : . Acide glutamique 45 % . Acide aspartique 35 % . Alanine 10 % . Glycine 10 %

25 ****PVB : Palmitoyl wheat amino acids (selon désignation INCI)

****PCO : Palmitoyl collagen amino acid (selon désignation INCI).

Les résultats obtenus montrent la supériorité significative de l'activité anti-élastasique des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon

l'invention dont la chaîne grasse est dérivée d'acide laurique, vis-à-vis de composés analogues dont la chaîne grasse est dérivée d'acide palmitique.

Ces résultats sont tout à fait inattendus compte tenu des propriétés connues des chaînes palmitiques et lauriques.

5

Evaluation de l'activité apaisante de composés à structure lipoaminoacide sous forme individualisée :

On a évalué l'efficacité anti-élastasique des différents composés à structure lipoaminoacide constituant les mélanges des produits des exemples 2 et 10 3.

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau III ci-dessous :

Produit testé	% matière active	% inhibition
Lauroyl glutamate	0,02 %	80 %
Lauroyl aspartate	0,02 %	55 %
Lauroyl alaninate	0,02 %	45 %
Lauroyl glycinate	0,02 %	30 %
LML*	0,02 %	50 %
LCO**	0,02 %	54 %

Tableau III

*LML : Lysine lauroyl methionate (selon dénomination INCI)

15

**LCO : Lauroyl collagen amino acid (selon dénomination INCI)

Ces résultats montrent l'efficacité anti-élastasique extrêmement élevée du lauroylglutamate.

20

Le lauroylaspartate, le lauroylglycinate et le lauroylalaninate présentent une activité anti-élastasique relativement plus faible, mais encore équivalente, voire supérieure à celle des lipoaminoacides dont la chaîne grasse est constituée par une chaîne palmitique.

25

Les produits LML et LCO possèdent aussi une efficacité anti-élastique mais significativement inférieure à celle du lauroyl glutamate et à celle du produit complexe de l'exemple 3.

Évaluation de l'efficacité anti-élastasique de divers mélanges binaires de composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention :

On a étudié l'efficacité anti-élastasique de diverses associations binaires de composés à structure lipoaminoacide de formule (I), notamment dans le but de déterminer des éventuelles associations synergiques.

5 Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau IV.

Produit testé	% matière active	% inhibition
Lauroyl alaninate + Lauroyl aspartate (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	42 % (effet additif = 50 %)
Lauroyl aspartate + Lauroyl glycinate (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	51 % (effet additif = 42,5 %)
Lauroyl aspartate + Lauroyl glutamate (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	69,4 % (effet additif = 67,5 %)
Lauroyl glutamate + Lauroyl glycinate (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	60,7 % (effet additif = 55 %)
Lauroyl glutamate + Lauroyl alaninate (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	59,5 % (effet additif = 62,5 %)
Lauroyl glycinate + Lauroyl alaninate (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	51 % (effet additif = 37,5 %)

Tableau IV

10 Les résultats obtenus mettent en évidence une synergie originale entre le lauroylglycinate et le lauroylalaninate, puisqu'un mélange de ces deux composés présente une efficacité anti-élastasique supérieure à la somme des efficacités de chacun de ces constituants.

Mise en évidence de l'effet de potentialisation de l'activité apaisante des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) par le dipotassium glycyrrhizinate :

On a évalué l'efficacité anti-élastasique de composés apaisants connus, 5 à savoir le dipotassium glycyrrhizinate et l'alpha bisabolol (naturel ou racémique), ainsi que leur association avec le produit de l'exemple 3.

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau V

Produit testé	% matière active	% Inhibition
Dipotassium glycyrrhizinate	0.0625 %	10 %
	0.02 %	0 %
Alpha bisabolol naturel	0.0625 %	0 %
	0.02 %	0 %
Alpha bisabolol racémique	0.0625 %	0 %
	0.02 %	0 %
Produit exemple 3 + dipotassium glycyrrhizinate (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	66 % (effet additif = 32 %)
Produit exemple 3 + alpha bisabolol naturel (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	60 % (effet additif = 31.5 %)
Produit de l'exemple 3 alpha bisabolol racémique (mélange 50/50) (v/v)	0.01 % / 0.01 %	69 % (effet additif = 31,5 %)

Tableau V

10

Ces résultats montrent la supériorité de l'activité anti-élastasique des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) vis-à-vis du dipotassium glycyrrhizinate et de l'alpha bisabolol.

On observe, en outre, une synergie originale entre le dipotassium glycyrrhizinate ou l'alpha bisabolol et le produit de l'exemple 3. 15

Des essais complémentaires dont les résultats ne sont pas rapportés ici, ont montré que cette synergie s'exerce sur une large gamme de concentrations.

En particulier, cet effet de synergie s'exerce pour des compositions dans lesquelles le rapport pondéral entre le(s) composé(s) de formule (I) et le dipotassium glycyrrhizinate ou l'alpha bisabolol peut être compris entre 4:1 et 1:4.

5 Exemple 5 : Mise en évidence par un test in-vivo de l'effet apaisant des composés à structure lipoaminoacide de formule (I).

Principe du test :

L'effet apaisant du produit de l'exemple 3 formulé à 3 % (base SEPIGEL + LANOL 99) a été évalué sur 5 personnes, après exposition solaire.
10 L'effet apaisant du produit de l'exemple 3 a été comparé à celui d'un produit connu pour ses propriétés apaisantes, l'acide glycérhétinique. Ce produit a été formulé à 1 % sur la même base (SEPIGEL + LANOL 99) que le produit de l'exemple 3.

Protocole :

Une irritation (rougeur) est induite suite à une irradiation UVA + UVB
15 (stimulateur solaire IDEM 3000 de ARQUANTEC) sur 3 zones cutanées de la peau du dos de chaque panéliste (1 DEM = 1 dose érythémateuse minimum).

Les produits étudiés (3% produit de l'exemple 3 ; 1 % acide glycérhétinique) sont appliqués immédiatement après irradiation puis après 12 heures.
20

L'effet apaisant des produits étudiés est déterminé par l'évaluation de l'intensité des réactions érythémateuses obtenues 24 heures après l'irradiation au niveau des zones cutanées (évaluation de l'érythème par mesure colorimétrique).

Les comparaisons statistiques entre les différentes zones cutanées étudiées ont été effectuées au niveau du paramètre ΔE qui traduit l'intensité de la réaction érythémateuse.
25

Le calcul ΔE correspond à la formule suivante :

$$\Delta E = [(\Delta a)^2 + (\Delta b)^2 + (\Delta L)^2]$$

Résultats obtenus : Variations de ΔE :

Produits	Témoin exposé	1 % ac. glycérhétinique	3 % produit de l'exemple 3
24 heures	3.6 + 0.3	3.0 + 0.5 non significatif / témoin	2.7 + 02. significatif / témoin
		- 16 % / témoin	- 25 % / témoin

La formule contenant 3 % du produit de l'exemple 3 réduit l'érythème, par rapport à la zone témoin de 25 % (réduction significative) alors que la formule contenant 1 % d'acide glycérinique ne réduit l'érythème, par rapport à la zone témoin, que de 16 % (réduction non significative).

5 Ce test démontre donc non seulement l'effet apaisant curatif du produit de l'exemple 3 formulé après irritation par les UV, mais démontre également que son efficacité est supérieure à celle d'un produit connu pour ses propriétés apaisantes, dans les conditions de test choisi.

10 Des résultats similaires apaisants peuvent être attendus suite à une irritation chimique ou mécanique, au niveau curatif ou même préventif.

Exemple 6 - Mise en évidence par un test in-vivo de l'effet apaisant des composés à structure lipoaminoacide de formule (I), en particulier sur des personnes à peau sensible et réactive.

15 Principe du test

L'effet apaisant du produit de l'exemple 3 formulé à 3% a été évalué sur des personnes présentant une peau sensible et réactive.

20 On sait que la peau sensible apparaît comme un authentique syndrome se caractérisant par l'association de signes neuro-sensitifs (sensations d'échauffement, de démangeaisons et de picotements) et de rougeurs.

Les sensations caractéristiques des peaux sensibles peuvent être provoquées, par exemple par une application topique d'un alpha-hydroxyacide (AHA) comme l'acide lactique et les réponses obtenues semblent bien corrélées à l'état de peau sensible.

25 Protocole d'étude

Ce test a été réalisé sur 10 volontaires présentant une peau très sensible.

Avant le début du test, des panélistes à peau "hypersensible" sont sélectionnés. Cette sélection se fait de la façon suivante :

- 30 . une solution à 10% d'acide lactique dans du sérum physiologique est appliquée au niveau des sillons nasogéniens,
. les sensations de picotements sont alors évaluées immédiatement après l'application au niveau des deux sillons, sur la base d'une échelle visuelle analogique en 6 points.

Une fois les personnes ainsi sélectionnées, le test suivant est réalisé:

une solution d'acide lactique à 10% est appliquée au niveau des deux sillons nasogéniens (côté droit et gauche) de chaque volontaire.

le produit de l'exemple 3 formulé à 3% est appliqué tel quel, une seule fois, 5 dès l'apparition des picotements induits par l'acide lactique.

L'intensité des picotements est évalué au cours des 5 minutes suivant l'application au niveau de la zone ayant reçue l'acide lactique (témoin) et de la zone traitée avec le produit à étudier.

Résultats obtenus

10 L'intensité moyenne des picotements a été déterminée, à chaque temps de l'essai, par le calcul de la moyenne des données individuelles obtenues sur l'ensemble des volontaires.

15 L'analyse statistique a été effectuée d'une part, sur les valeurs obtenues au niveau de la zone traitée avec le produit étudié, en comparaison aux valeurs acquises au niveau de la zone témoin et d'autre part, sur les différences calculées entre les valeurs obtenues à un temps donné et celles déterminées après l'application de l'acide lactique (soit avant l'application du produit étudié : temps "0"), pour chacune des zones traitées et témoin.

Ces résultats sont reportés au Tableau VI ci-après :

20

INTENSITE DES PICOTEMENTS							
PRODUITS TESTES	T°0° (avant application)	Immédiate ment après application	10 sec après application	30 sec après application	1 min. après application	2,5 min. après application	5 min. après application
TEMOIN ACIDE LACTIQUE	3,0±0,4	2,6±0,3	2,5±0,3	2,1±0,3	2,1±0,2	1,6±0,3	0,6±0,2
PRODUIT DE L'EX. 3	2,8±0,4	1,4±0,5	1,0±0,4	0,6±0,3	0,2±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1

Tableau VI

Il résulte de ces résultats que :

– la zone traitée par l'acide lactique (zone témoin) entraîne une sensation de 25 picotements persistante jusqu'à 5 minutes.

– le produit de l'exemple 3 permet une diminution statistiquement significative de l'intensité des picotements, immédiatement après application, puis au cours des 5 minutes suivantes, comparativement à la zone témoin.

5 L'intensité des picotements a diminué de 46% environ immédiatement après l'application du produit de l'exemple 3 et a diminué les picotements d'environ 90% une minute plus tard comparativement à la zone témoin.

10 Ainsi, le produit de l'exemple 3, après application cutanée unique, a un effet anti-picotement très net, immédiat et persistant, sur les sensations induites au niveau du sillon nasogénien par une solution d'acide lactique à 10%, chez des personnes ayant une peau "hypersensible".

15 Associé à des produits induisant des réactions neurosensitives (exemple des AHAs, comme par exemple l'acide lactique), les produits selon l'invention permettent donc de diminuer très nettement et significativement ces réactions.

15

Exemple 7 : Exemple de compositions cosmétiques incorporant des composés à structure lipoaminoacide de formule (I) selon l'invention :

Baume après-rasage apaisant sans alcool

20	Produit de l'exemple 3	03.00 %
	LANOL® 99 (Isononyl isononanoate-SEPPIC)	02.00 %
	Huile d'amandes douces	00.50 %
	SEPIGEL® 501 (copolymères d'acrylamide/ huile minérale/C13-14 Isoparaffin/polysorbate 85 SEPPIC)	03.00 %
25	Eau	qsp 100 %
	parfum	00.40 %
	SEPICIDE® HB (Phenoxyethanol/Methylparaben/ Ethylparaben/propylparaben Butyl paraben-SEPPIC)	00.30 %
	SEPICIDE® CI (imidazolidinyl urée - SEPPIC)	00.20 %

30

Crème aux AHA pour peaux sensibles

Produit de l'exemple 3	03.00 %
MONTANOV® 68 (cétacryl glucoside -SEPPIC)	07.00 %
SCHERCEMOL® 1818(isostéaryl isostéarate)	15.00 %

	Eau	qsp	75,50 %
	SEPIGEL® 305 (polyacrylamide/C13-14		
	Isoparaffin/Laureth-7 SEPPIC)	02.00 %	
	Conservateur	00.50 %	
5	Acide lactique 10 %	qsp.pH= 5	

Crème aux AHA pour peaux sensibles

	MONTANOV® 68 (cétaryl glucoside -SEPPIC)	05.00 %
	LANOL® 99(isononyl isononanoate -SEPPIC)	10.00 %
10	Produit de l'exemple 3	03.00 %
	Eau	qsp 100 %
	Acide gluconique	01.50 %
	TEA	00.90 %
	SEPIGEL® 305 (polyacrylamide/C13-14	
15	Isoparaffin/Laureth-7 SEPPIC)	01.50 %
	SEPICIDE® HB (Phenoxyethanol/Methylparaben/	
	Ethylparaben/propylparaben Butyl paraben - SEPPIC)	00.30 %
	SEPICIDE® CI (imidazolidinyl urée - SEPPIC)	00.20 %
	parfum	00.40 %

20

Crème apaisante E/H

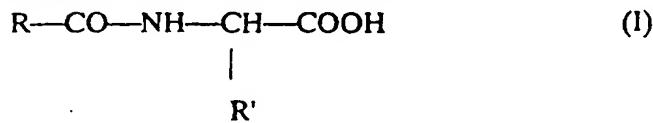
	MONTANE® 481 (Sorbitan olcate/	
	cire d'abeilles acide stéarique -SEPPIC)	8.00 %
	PEG-45 Dodecylglycol copolymère	2.00 %
25	LANOL® 2681(caprylate caprate de coprah-SEPPIC)	5.00 %
	Squalane végétal	25.00 %
	Octyl paramethoxycinnamate	3.00 %
	Produit de l'exemple 3	3.00 %
	SEPICIDE® HB (Phenoxyethanol/Methylparaben/	
30	Ethylparaben/propylparaben Butyl paraben - SEPPIC)	1.00 %
	Eau	qsp 100 %
	Glycérine	5.00 %
	MgSO4 7H20	00.70 %
	parfum	00.40 %

Soin apaisant après-soleil

	Produit de l'exemple 3	3.00 %
5	LANOL® 99(isononyl isononanoate -SEPPIC)	10.00 %
	SEPIGEL® 305 (polyacrylamide/C13-14	
	Isoparaffin/Laureth-7-SEPPIC)	2.50 %
	Eau	qsp 100 %
	SEPICIDE® HB (Phenoxyethanol/Methylparaben/	
10	Ethylparaben/propylparaben Butyl paraben - SEPPIC)	0.30 %
	SEPICIDE® Cl (imidazolidinyl urée - SEPPIC)	0.20 %
	parfum	0.40 %
	Colorant	0.03 %

REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique comme agent apaisant, d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale :



R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

10 R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ; d'un sel de ce composé ou d'un mélange de tels composés, ou de leurs sels.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) précité est un dérivé N-acylé de l'acide glutamique.

15 3. Utilisation selon la revendication 1 d'un mélange de composés de formule (I), caractérisée en ce que ledit mélange est constitué du produit de la réaction d'acylation par l'acide laurique où l'un de ses dérivés acylants, d'un mélange d'acides aminés purs ou issus de l'hydrolyse complète de protéines.

20 4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé acylant précité est le chlorure de l'acide laurique.

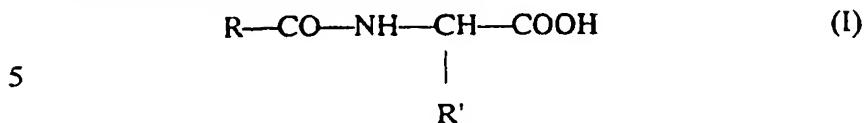
5. Utilisation selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que le mélange d'acide aminé précité est un mélange d'acide glutamique, de glycine, d'alanine et d'acide aspartique, de préférence en quantités sensiblement égales en poids.

25 6. Utilisation selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que le mélange d'acides aminés précité est un mélange d'alanine et de glycine.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le (ou les) composé(s) de formule (I) précité(s) est (ou sont) en association avec du dipotassium glycyrrhizinate.

30 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le (ou les) composé(s) de formule (I) précité(s) est (ou sont) en association avec au moins un élément minéral choisi de préférence parmi le potassium et le magnésium.

9. Composition notamment cosmétique à activité apaisante, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale :



R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

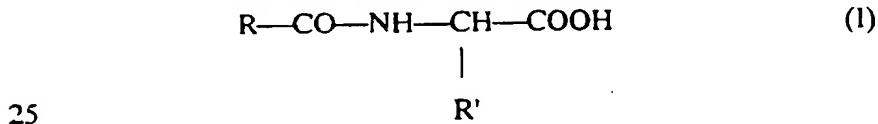
10 R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ;

d'un sel de ce composé ou d'un mélange de tels composés; ou de leurs sels, en association avec une quantité efficace de dipotassium glycyrrhizinate ou d'alpha bisabolol.

15 10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la quantité efficace de composé(s) de formule (I) précitée est comprise entre 0,1 et 5% exprimée en poids, par rapport au poids total de la composition.

11. Composition selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le rapport pondéral entre le(s) composé(s) de formule (I) et le dipotassium glycyrrhizinate ou l'alpha bisabolol est compris entre 4:1 et 1:4.

20 12. Composition notamment cosmétique à activité apaisante, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale :



R-CO représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

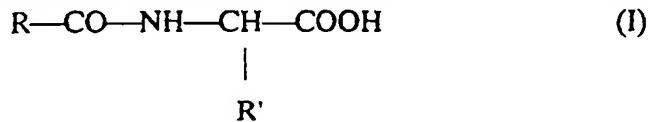
25 R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ;

30 d'un sel de ce composé ou d'un mélange de tels composés; ou de leurs sels, en association avec une quantité efficace d'au moins un élément minéral, choisi de préférence parmi le potassium et le magnésium.

13. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la quantité efficace de composé(s) de formule (I) précitée est comprise entre 0,1 et 5 % exprimée en poids, par rapport au poids total de la composition.

14. Composition selon la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce que le rapport pondéral entre le(s) composé(s) de formule (I) et l'élément minéral est compris entre 1:50 et 1:35.

15. Composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un composé N-acylé d'un acide aminé de formule générale:



dans laquelle :

R-CO représente un radical alcoylique linéaire ou ramifié ayant 12 atomes de carbone, de préférence un radical lauroyle ;

15 R' représente la chaîne caractérisante dudit acide aminé ;

d'un sel d'un tel composé, ou d'un mélange de tels composés, ou de leurs sels, en association avec un principe actif cosmétique susceptible d'induire des réactions neuro-sensitives sur la peau.

16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que le principe actif cosmétique susceptible d'induire des réactions neuro-sensitives précitées est la vitamine A acide ou un alpha-hydroxyacide.

17. Composition selon la revendication 15 ou 16, caractérisée en ce que le rapport pondéral entre le(s) composé(s) de formule (I) et le principe actif cosmétique susceptible d'induire des réactions neuro-sensitives est compris entre 25 99/1 et 10/90.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 668 365 A (SEDERMA) 30 April 1992 see page 2, line 24 - line 31; claim 1. ---	1,12
A	EP 0 308 278 A (GIVAUDAN LAVIROTTE & CIE) 22 March 1989 see column 1, line 45 - line 62; claims 1,2 ---	1,12
A	GB 2 088 867 A (J. V. MORELLE ET AL) 16 June 1982 see page 1, line 17 - line 23; claims 1,4 ---	1,12
A	J. MORELLE: "Lipoaminoacides et cosmetologie" PARFUMS COSMETIQUES SAVONS DE FRANCE, vol. 3, no. 2, 1973, pages 82-93. XP000106572 see page 92 - page 93 ---	1,12
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 December 1997	18/12/1997
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Voyiazoglou, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01563

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 154 334 A (J. MORELLE ET AL) 11 May 1973 see page 2, line 3 - line 12; claim 1 -----	1,8
A	CH 600 873 A (DR. KARL THOMAE) 30 June 1978 see column 1, line 52 - line 62; claim 1 -----	1,8
A	WO 95 15147 A (BEIERSDORF) 8 June 1995 see page 3; claim 1 -----	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01563

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2668365 A	30-04-92	NONE		
EP 308278 A	22-03-89	FR 2619711 A	03-03-89	
		DE 3867575 A	20-02-92	
		DK 485788 A	03-03-89	
		JP 1131107 A	24-05-89	
GB 2088867 A	16-06-82	FR 2495608 A	11-06-82	
		DE 3148082 A	16-06-82	
		JP 1386420 C	26-06-87	
		JP 57145808 A	09-09-82	
		JP 61055893 B	29-11-86	
		US 4447366 A	08-05-84	
		US 4464397 A	07-08-84	
FR 2154334 A	11-05-73	NONE		
CH 600873 A	30-06-78	NONE		
WO 9515147 A	08-06-95	DE 4341000 A	08-06-95	
		EP 0731686 A	18-09-96	
		JP 9505822 T	10-06-97	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

PCT/FR 97/01563

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 668 365 A (SEDERMA) 30 avril 1992 voir page 2, ligne 24 - ligne 31; revendication 1 ---	1,12
A	EP 0 308 278 A (GIVAUDAN LAVIROTTE & CIE) 22 mars 1989 voir colonne 1, ligne 45 - ligne 62; revendications 1,2 ---	1,12
A	GB 2 088 867 A (J. V. MORELLE ET AL) 16 juin 1982 voir page 1, ligne 17 - ligne 23; revendications 1,4 ---	1,12

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 décembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/12/1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 97/01563

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	J. MORELLE: "Lipoaminoacides et cosmetologie" PARFUMS COSMETIQUES SAVONS DE FRANCE, vol. 3, no. 2, 1973, pages 82-93, XP000106572 voir page 92 - page 93 ----	1,12
A	FR 2 154 334 A (J. MORELLE ET AL) 11 mai 1973 voir page 2, ligne 3 - ligne 12; revendication 1 ----	1,8
A	CH 600 873 A (DR. KARL THOMAE) 30 juin 1978 voir colonne 1, ligne 52 - ligne 62; revendication 1 ----	1,8
A	WO 95 15147 A (BEIERSDORF) 8 juin 1995 voir page 3; revendication 1 -----	15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale N°

PCT/FR 97/01563

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2668365 A	30-04-92	AUCUN		
EP 308278 A	22-03-89	FR 2619711 A DE 3867575 A DK 485788 A JP 1131107 A		03-03-89 20-02-92 03-03-89 24-05-89
GB 2088867 A	16-06-82	FR 2495608 A DE 3148082 A JP 1386420 C JP 57145808 A JP 61055893 B US 4447366 A US 4464397 A		11-06-82 16-06-82 26-06-87 09-09-82 29-11-86 08-05-84 07-08-84
FR 2154334 A	11-05-73	AUCUN		
CH 600873 A	30-06-78	AUCUN		
WO 9515147 A	08-06-95	DE 4341000 A EP 0731686 A JP 9505822 T		08-06-95 18-09-96 10-06-97

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.